

Fig. 6 Requirements for providing cancer CPG for the comprehensive publication site. Q18: “What do you require to provide cancer CPG for the comprehensive publication site (multiple answers allowed)?” *47 respondents who replied that it was “necessary” for a comprehensive publication site in Q16

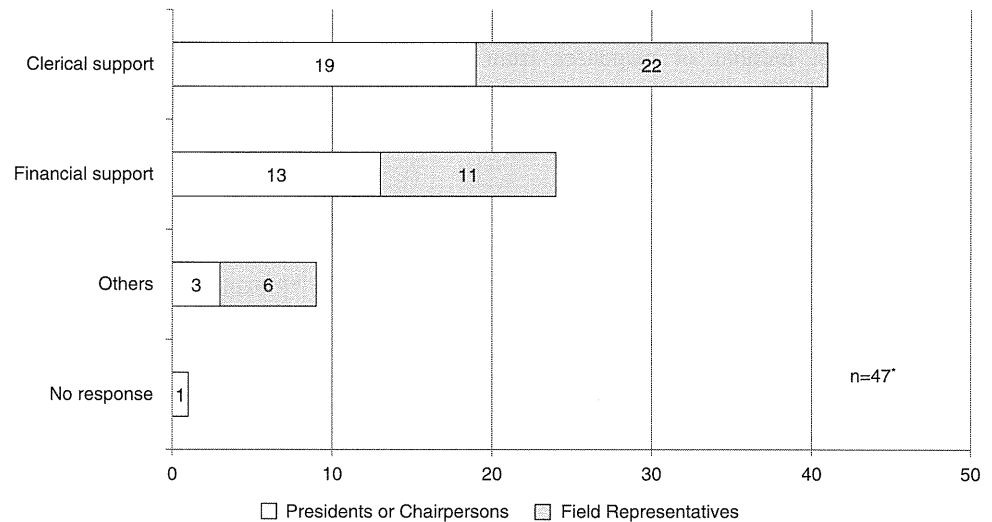
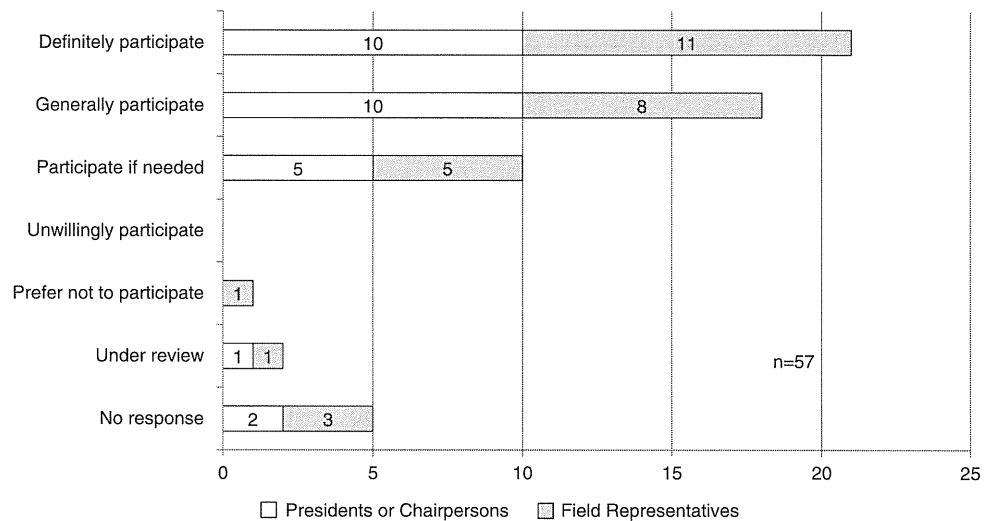


Fig. 7 Participation in a newly established organization for collaboration among academic parties. Q20: “If an organization were to be newly established in order to facilitate collaboration among academic parties dealing in cancer CPG, would your academic society participate in it?”



were as follows: “A newly set-up publication site” (38.3 %); “Center for Cancer Control and Information Services web page” (29.8 %); and “MINDS web page” and “JSCO web page” (both 23.4 %) (Fig. 5). Requirements for providing guidelines to the comprehensive publication site were “Clerical support” (87.2 %) and “Financial support” (51.1 %) (Fig. 6).

Participation in an organization for collaboration among academic parties

We have thought all along that a new organization needs to be established in order to facilitate collaboration among parties involved in cancer CPG. With regard to participation in a newly established organization, the responses were as follows: “Definitely participate” (36.8 %); “Generally participate” (31.6 %); “Participate if needed”

(17.5 %); “Unwillingly participate” (0 %); and “Prefer not to participate” (1.8 %) (Fig. 7).

Dissociation of responses between “Presidents or Chairpersons” and “Field Representatives”

A large dissociation was not observed between the responses from “Presidents or Chairpersons” and “Field Representatives”. However, there were slight differences in responses to questions 13 and 17. For question 13, the number of responses for “JSCO”, “a newly established organization” and “MINDS” was almost the same from “Presidents or Chairpersons”, while “JSCO” had the largest number of responses from the “Field Representatives” (Fig. 3). For question 17, the number of responses for “A newly set-up publication site”, “Center for Cancer Control and Information Services web page” and “MINDS web page” were almost the same from “Presidents or

Chairpersons”, while “A newly set-up publication site” had the largest number of responses from the “Field Representatives” (Fig. 5).

Discussion

Academic societies develop guidelines in their special fields with high-level academic policy. They have voluntarily engaged in the development of the guidelines as a social contribution, recognizing this as one of their missions. However, financial support from public research funds is thought to be required in order to maintain the development and publication of cancer CPG because a disparity in the financial foundation apparently exists among academic societies. Regarding the question of financial support, 80.7 % of respondents indicated “Have partial financial support from public research funds”. The reason for seeking “partial support” rather than “full support” may be to maintain autonomy. Most Japanese CPG are purely based on scientific evidence and so they differ from the guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the UK. NICE guidelines are developed based on cost-effectiveness in addition to evidence and consequently reflect national policies [2].

As for the desirable flow of public research funds, many respondents replied that those funds should be distributed to each academic society through a third-party organization. Concerning a third-party organization, more than half of the respondents answered that JSCO would be appropriate. JSCO is a multidisciplinary academic society of oncology and its membership concurrently belongs to many specialized societies for various cancers. In 2006–2007, JSCO participated in a research program funded by the Health and Labour Sciences Research Grant as the secretariat for developing and publishing guidelines for seven sites of cancers. Subsequently, JSCO has collaborated with various academic societies, and the JSCO Cancer Guidelines Evaluation Committee has evaluated guidelines submitted from these societies [3]. Through this experience, JSCO has become familiar with the inner workings of each academic society and possesses comprehensive coordination skills. These JSCO characteristics may be the reason respondents suggested JSCO as a suitable third-party organization to distribute public research funds. Another reason may be that JSCO, unlike MINDS and the Center for Cancer Control and Information Services, is a purely academic organization and independent of national policies.

As for the publication of cancer CPG, over 80 % of respondents selected “Necessary” for a comprehensive site

like NCCN, where CPG for various cancers are consolidated. Concentrating all cancer CPG at one site can accomplish the following: (1) improvement of the convenience of access for cancer CPG; (2) standardization of the guideline formats; and (3) regular updating of cancer CPG. As for the setting up of the comprehensive site, the highest number of respondents answered “A newly set-up publication site”; however, there were no answers which reached 50 %. Limited to the “Presidents and Chairpersons”, the numbers of responses for “A newly set-up publication site”, “Center for Cancer Control and Information Services web page” and “MINDS web page” were almost the same. At this time, opinions are obviously divided.

If the comprehensive publication site is established, most of the academic societies will need clerical and financial support as a requirement for providing guidelines. Consequently, the organization responsible for the management of the comprehensive publication site has to meet these requirements. We have to arrange where the comprehensive site should be set up to take account of the description above.

Concerning answers for participation in an organization to facilitate collaboration among parties involved in cancer CPG, 86.0 % of respondents replied “Definitely participate” or “Generally participate” or “Participate if needed”. This result may reflect the fact that academic societies: (1) currently face difficulty in grasping the entire structure of a project that aims to develop and publish the guidelines; and (2) need regulations for providing guidelines and the flow of funds. Based on our findings in this study, we propose that the public research funds be collected initially in one organization and distributed to each academic society appropriately, and then that the societies provide their guidelines for a comprehensive publication site. Additionally, the establishment of a new external organization is desired in order to facilitate collaboration among the various parties. We suggest the flow of public funds and process for providing guidelines shown in Figs. 8 and 9. In this paper, we call the organization responsible for collecting both public research funds and guidelines the “Japan Comprehensive Cancer Network (JCCN)” and the external organization responsible for facilitating collaboration among the various parties the “Japan Cancer Clinical Practice Guideline Steering Committee (JCPG-SC)”. An overview of the details follows:

Appropriate collection and distribution of public research funds (Fig. 8)

To distribute financial support in the right amount and at the right time, it is necessary to grasp the progress status of development, updating, and publication of guidelines for

Fig. 8 Flow of public research funds for developing cancer clinical practice guidelines

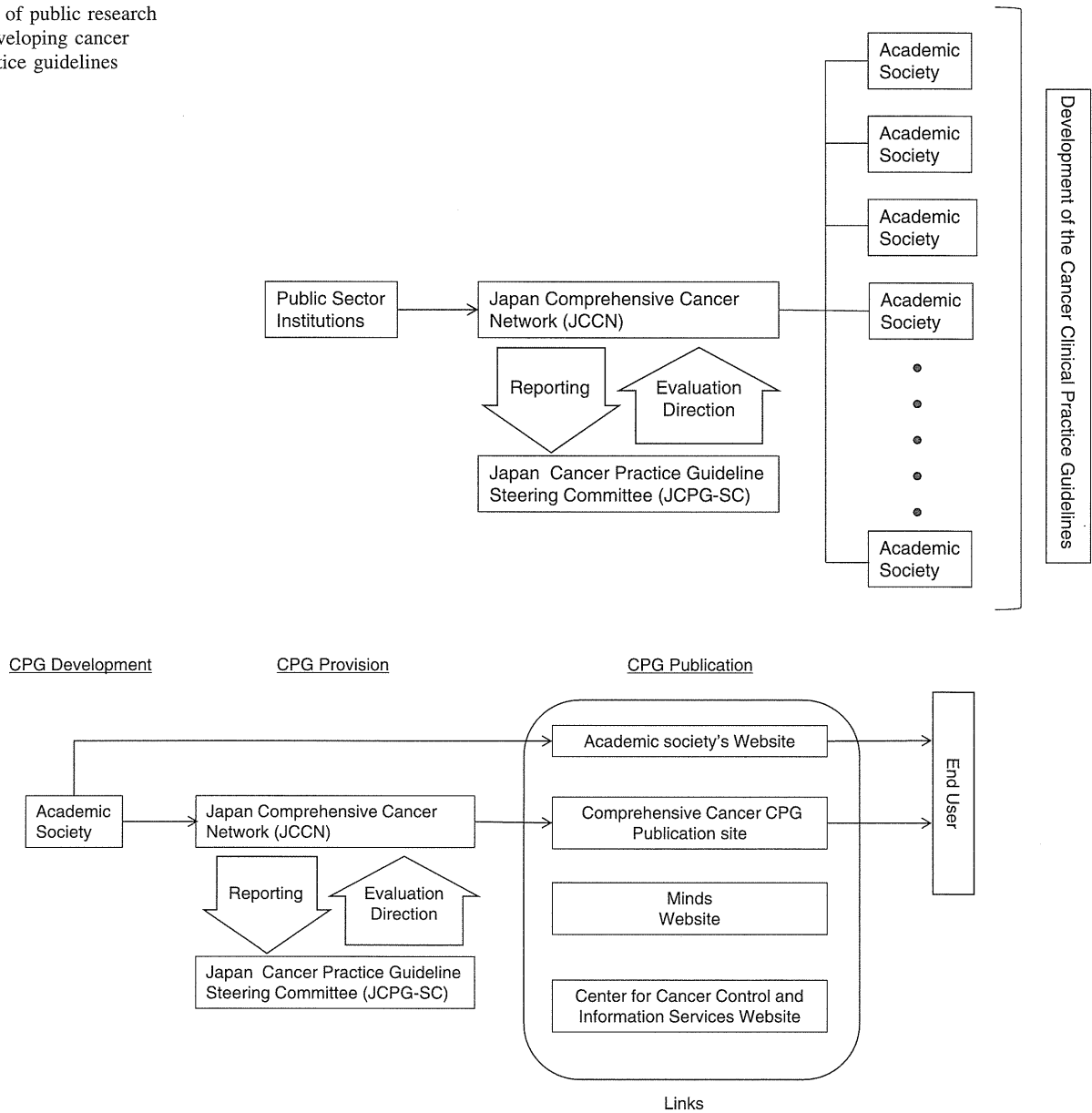


Fig. 9 Flow of cancer clinical practice guidelines from academic society to end users

each type of cancer while understanding the inner workings of each individual academic society. Public research funds have been distributed for guidelines for each type of cancer directly from the public sector but this may not be ideally efficient because public sector institutions need to keep track of the progress status in the development of each guideline every fiscal year. Moreover, academic societies have to handle the administrative process themselves. We believe that the ideal structure would be to collect public research funds at JCCN and subsequently distribute them to each academic society, considering the current state of guideline development. This structure will allow each academic society to receive the right amount of funds at the right time.

Concentration of guidelines and consolidation of the publication site (Fig. 9)

Many guidelines for various types of cancers are posted on the JSCO and MINDS websites. However, these web sites cannot be called comprehensive sites because neither JSCO or MINDS website has all-cancer CPG. Furthermore, the irregular updating of cancer CPG may cause confusion for the end users. Therefore, the most effective action is to amalgamate the latest version of all-cancer CPG and consolidate the publication site into JCCN. This will allow the establishment of a convenient and highly reliable comprehensive publication site for cancer CPG.

Obligations of the Japan Comprehensive Cancer Network (JCCN)

Obligations of the JCCN are as follows: (1) to keep track of the inner workings of each academic society, including clerical ability and financial foundation; (2) to grasp the progress status of guideline development and publication; and (3) to distribute the right amount of financial support to each academic society. JCCN will also be expected to manage the comprehensive publication site for cancer CPG. From the perspective that the guidelines be developed based on evidence, JCCN should ideally be a purely academic organization independent of the public sector. In future, we need to hold discussions focused on whether to establish JCCN as a completely new organization or entrust these tasks to a pre-existing academic organization.

Establishment of an external organization to evaluate and direct JCCN (Figs. 8, 9)

Collection of research funds and concentration of cancer CPG at JCCN will improve the efficiency of administrative management. Subsequently, objective evaluation and direction will be needed in terms of the following: (1) fairness in fund distribution and management; and (2) convenience and reliability of the publication site. Consequently, it is necessary to establish a new external organization, JCPG-SC, which has these roles. We propose that JCPG-SC be composed of representatives from academic societies, the Center for Cancer Control and Information Services, JSCO and MINDS, as well as experts dealing with the development of cancer CPG. JCCN has the obligation to report their undertaking to JCPG-SC, while at the same time JCPG-SC has the responsibility to evaluate and direct the management of JCCN.

Conclusion

A new organizational structure is proposed in this paper in order to facilitate the continuous development and publication of cancer CPG. We believe this structure enables the

distribution of appropriate financial support and makes possible the establishment of a highly convenient comprehensive publication site.

Acknowledgments This project was made possible by the following Health and Labour Sciences Research Grants: (i) “Study on Database Construction of Cancer Information and Medical Facilities Database to provide useful Information for Patients, Families and the Public” (Principal Researcher: Fumihiko Wakao, 2007–2009), (ii) “Study on improving the quality of Cancer Information and Medical Facilities Database to provide useful Information for the Public” (Principal Researcher: Fumihiko Wakao, 2010–2012) and (iii) “Research on Effectiveness of Cancer Clinical Practical Guidelines from the Perspective of the Cancer Registry: Changes in Clinical Practice Trends and Treatment Outcome” (Principal Researcher: Koichi Hirata, 2012–2013). We are grateful to all the respondents who belong to academic societies developing cancer CPG. The 23 societies which cooperated with the questionnaire survey were the following: Japanese Gastric Cancer Association, The Japan Society of Hepatology, Japanese Study Group on GIST, Japan Society for Oral Tumors, The Japanese Orthopaedic Association, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Japan Society of Gynecologic Oncology, Japanese Society of Pediatric Oncology, The Japanese Society of Pediatric Hematology, The Japan Esophageal Society, Japan Pancreas Society, The Japanese Urological Association, The Japanese Society of Hematology, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Japan Society for Head and Neck Cancer, The Japanese Breast Cancer Society, Japan Neurosurgical Society, The Japan Lung Cancer Society, Japanese Dermatological Association, Japanese Society for Palliative Medicine, Japanese Society for Radiation Oncology and Japanese Society of Hospital Pharmacists.

Conflict of interest Masahiko Nishiyama received a research grant from Yakult Honsha Co., Ltd. (Tokyo, Japan). The other authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Winn RJ (2000) The NCCN guidelines development process and infrastructure. *Oncology* 14(11A):26–30
2. Taylor R (2001) Using health outcomes data to inform decision-making: government agency perspective. *Pharmacoeconomics* 19(Suppl 2):33–38
3. Shimbo T, Fukui T, Ishioka C et al (2010) Quality of guideline development assessed by the Evaluation Committee of the Japan Society of Clinical Oncology. *Int J Clin Oncol* 15(3):227–233

虚血性腸疾患の成因と分類および 外科治療の留意点

平田 公一 沖田 憲司 西舘 敏彦 石井 雅之
及能 拓朗 今村 将史 木村 康利 水口 徹

消化器外科 2014年5月 第37巻第6号 通巻第462号

へるす出版

虚血性腸疾患の成因と分類および外科治療の留意点

Causes and classification of ischemic enteric diseases and importances in surgical treatment

平田 公一* Koichi Hirata
 及能 拓朗** Takuro Kyuno
 沖田 憲司** Kenji Okita
 今村 将史** Masafumi Imamura
 西舘 敏彦** Toshihiko Nishidate
 木村 康利*** Yasutoshi Kimura
 石井 雅之** Masayuki Ishii
 水口 徹** Tohru Mizuguchi

●要旨●腸管虚血を生じる病態の多くは、腸間膜に分布する血管内の塞栓、あるいは血栓に原因する。その成因としては、①全身性低循環状態、②過凝固状態に由来する小・微細血管閉塞、③全身病に由来する血管病変、④医原性要因、に大別され、外科治療後の適切対応の点からも成因診断は重要である。

外科治療上の留意点としては、切除小腸範囲の適切な決定と結腸の低循環に陥りやすい領域の虚血性変化の有無に関する十分な観察、に要約される。医師の知識と経験がしばしば生命予後を左右し得る疾患単位である。なお、豊富な経験を有する消化器外科医、救急医は増していないにもかかわらず緊急対応が要求される疾患である。

● key words : 虚血性腸疾患, 分類, 外科治療

はじめに

腸管虚血の多くは、腸間膜に分布する上腸間膜動・静脈、下腸間膜動・静脈の塞栓あるいは血栓に起因することが多いものの、持続する炎症などの刺激による微細血管レベルでの収縮などによる末梢循環不全に由来する場合も頻度は高い¹⁾²⁾。緊急手術を要することが多く、その死亡率は40%前後といわれている¹⁾²⁾。これらの一連の疾患治療において臨床家を悩ませることになる背景に、その発症機転がまちまちであること、個々の症例において典型的な病態を呈さない場合が多いことがあげられる。しかし、上腸間膜動脈閉塞症 (superior mesenteric artery obstruction : SMAO) の典型例では突然の腹部全体の強度な疼痛という特徴ある発症からすぐに診断が浮かび上がることから、初期診療においても発症初期の臨床症状の正確な把握が重要となる。発症後時間を経ると症状・徴候は多彩となり、症例間で病態に差が生じる。表1に示した主な4種の病態を念頭におくとともに、早急に鑑別診断を行い、適切な画像診断のもと、可能な限り根源的治療

表1 急性腸間膜虚血の成因と頻度

病態	頻度の概数
動脈塞栓症	50%
動脈血栓症	20%
小血管閉塞	20%
静脈血栓症	10%

をめざしつつ、病態の進行阻止対応策をとることが必須である。

なお本稿では、成人例を対象に解説し、新生児などでその病態が注目されている壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis) などについては別稿に譲りたい。

虚血性腸疾患の成因

前述したように虚血性腸疾患で緊急対応を要する症例においては、突然の腹痛発症 (多くは鈍い疼痛に始まり、時にすぐに激痛へ変化することがある) と腹膜刺激症状の急速な展開が特徴的で、1日以内に hematochezia を呈することも特徴とされている。しかし、日常臨床においては、一過性であったり腸管壊死に至らず経過し、治癒している場合も少なくない。それらの本質的な成因は数多く存在するが、今日までに指摘

* 札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座 教授 ** 同教室 *** 同講師 **4 同准教授

表 2 虚血性腸疾患の成因

1. 全身性低循環状態	2. 小血管閉塞
心不全	先天性過凝固状態
敗血症性ショック	第V因子 Leiden 遺伝子異常
出血性ショック	プロトロンビン e2021A 遺伝子異常
急性膵炎	プロテイン C あるいは S 欠損
低循環血液量	アンチトロンビンⅢ欠損
利尿薬投与, 血液透析, 長時間労働・運動	後天性過凝固状態
心・血管主要手術	抗リン脂質症候群
冠動脈バイパス手術, 大動脈手術	抗カルジオリピン抗体
アナフィラキシー	ループス抗凝固薬
	播種性血管内凝固症候群
	避妊用経口薬
	突発性夜間ヘモグロビン尿症
	動脈血栓 (心由来)
	コレステロール塞栓
3. 血栓症あるいは塞栓症	4. 医原性
動脈硬化症	外科的
糖尿病, 高血圧, 高脂血症	上あるいは下腸間膜動脈結紮腸切除
血管炎	内視鏡的逆行性胆膵管造影関連腸間膜血腫
SLE, 結節性動脈炎, Wegener 肉芽腫症	薬剤性
リウマチ様関節炎	アロセトロン, 降圧薬, ジゴキシシン, コカイン, インターフェロン,
放射線照射後	リバビリン, 非ステロイド性抗炎症薬 (pseudo ephedrine), 向精神薬,
アミロイドーシス	血管収縮薬

されている主たる要因を表2に示した³⁾。実際の発症例において、これらの成因のいずれであるかを同定することは、多くの場合保険診療のしほりから困難であるが、発症後の治療において注視すべき対象として知っておいていただきたい。もし、該当する事項が当てはまる場合には、適切な本質的対応が可能となることもある。以下に主な成因について概説する。

1. 年齢

高齢者（70歳以上）においては、腸管壁に分布する細動脈の硬化・血流不全を生じることが原因となり得る。

2. 低血圧

低循環状態を生じ、虚血性腸疾患のもっとも高頻度の成因と考えられる。敗血症、左心不全、あるいは出血や脱水による低循環血液量による場合が多く、腸管動脈に異常収縮を生じるなどによる低循環状態あるいは再灌流障害などが加わることで重症化する。

3. 心臓内での血栓形成

重症虚血性腸疾患の主因の1つで、心疾患がある場合には定期的心電図によるフォローアップ、Holter

心電図あるいは経胸的心臓超音波検査が予防あるいは診断に有用なことがある。

4. 心筋梗塞

心筋梗塞の既往があり hematochezia が明らかな症例の14%に虚血性腸疾患を有するとされている⁴⁾。このような症例では、いったん腸炎を生じるとその予後は不良となることが知られている⁵⁾。

5. 大血管手術後

腹部大動脈・腸間膜動脈再建手術において虚血性腸炎を10%前後に生じるとされている。

6. 過凝固病態

先天性の過凝固病態と虚血性腸疾患との相関についての報告は少ない。これまでにプロテインCあるいはSの欠損例あるいはAT Ⅲ欠損、抗リン脂質抗体有、第V因子 Leiden 遺伝子異常、プロトロンビン G20210A 遺伝子異常などの症例の28~74%に虚血性腸炎を認めることが報告されている。しかしながら、個別の病態での正確な分析がなされているとはいえない³⁾。このような実績から考えると、今のところこれらの病因の詳細を臨床的に検索し得たとしても治療上

表3 腸間膜虚血に対する主たる診療方針

典型徴候	診断	対応
病態の特徴		
あり		
典型的腹痛 動脈閉塞画像診断所見 全身不安定病態	SMAO	即時, 手術
なし		
発症が緩徐 非典型的症状	1. 腸間膜静脈血栓症 2. 非閉塞性腸間膜虚血	抗凝固療法, 補液, 腸管安静 詳細検索, 低循環改善対策, 抗炎症対策 ↓ 必要に応じて試験開腹 (腹腔鏡検査を含む)

に有益となる手法については十分でないのが実情である。したがって、虚血性腸疾患を繰り返したとしても定められた治療方針を提示できないのが現状である。

7. 薬剤性

表2に示したような薬剤が代表例である。

8. 内視鏡的逆行性胆膵管造影

施行時における腸間膜内血腫形成に由来する。

9. 慢性便秘

腸管内圧上昇に伴う腸管壁の循環不全に由来する。

10. 長距離走

内臓諸器官内の循環変化, 脱水, 電解質喪失などに由来する。

11. 血管収縮

上記に列記した病態の合併病態として生じる生体反応である。

診療の概要

急性の主要動脈閉塞による腸間膜の虚血においては、現状では緊急手術以外にはあり得ない。表3に示したように、たとえばSMAOの存在を知っていることにより早期の診療ステップへと進むことができる。特徴的な腹痛の発症を最初の病歴聴取で把握してこそ、適切治療へとつながる。血管内操作による治療法には限界があり、良好な成績に結びついたとする確固たる成績を示した報告はない。早期の試験開腹による腸管血流の観察がもっとも確実な診断に結びつくこと

は明らかで、即刻の適切な外科治療を可能とすることが重要である。早期の虚血性腸管壊死が重篤な病態を招くことはいままでのまでもないが、実临床上では生命予後の明らかなリスク因子とはなっておらず、正確な対処さえ実施できればその後の病態悪化を防止することができる。なお、腹腔鏡による観察の意義については、十分なものとはとらえられていない。現状では、試験開腹による探索が最良な方法とされているが、今後の展開によってはその成果に変化を生じることが十分予測される。一方で、動脈硬化性狭窄症(閉塞症)に対する血管内治療の意義は大きい。その奏効例については、数多くの報告があることを付記しておきたい。

さて、術中の腸管観察にあたっては、①腸管を口側あるいは肛側から順序よく追跡し、②腸管壁の色調・蠕動運動・動脈アーケードの拍動を確認する。次に動脈の観察に入り、横行結腸間膜を頭側へ、小腸間膜を尾側へ牽引し、臍体部下縁の拍動を探る。次いで、腹腔動脈およびその分枝である左肝動脈、胃小網動脈を確認し、次いで下腸間膜動脈を確認する。近年では、①超音波検査による腸間膜に分布する動脈のドップラー評価、②蛍光造影剤を用いた血管造影法、③ハイブリッド手術室での直接血管造影などにより、客観性を保った確認とそのデータベース化が可能となっている。しかし、これらについては限られた施設での応用にとどまる。SMAOの場合はその分布から、空腸近位側から上行結腸そして横行結腸に至る虚血が確認される。SMA根部での血栓による閉塞では、十二指腸から横行結腸脾彎曲部までの虚血として確認されるなど、表4に血管の支配領域の特徴を要約した。

以下に外科手技的視点から、注意すべき重要な主要血管の分布と治療上の注意点を紹介する。

表 4 主要血管の分布および関連副血行路

血管名	分布領域	副血行路
腹腔動脈	[foregut] 食道遠位端から十二指腸 Vater 乳頭部	膵十二指腸動脈, Buhler のアーケードより遠位側
上腸間膜動脈	[midgut] 十二指腸 Vater 乳頭部から横行結腸脾彎曲部	膵十二指腸動脈, Buhler のアーケードより近位側, Drummond の辺縁動脈, Riolan 弓より遠位側
下腸間膜動脈	[hindgut] 横行結腸脾彎曲部から S 状結腸	Drummond の辺縁動脈, Riolan 弓より近位側, 上痔動脈から中痔動脈の遠位側
両側 hypogastric 動脈分岐	[cloacal derivatives]	中痔動脈から上痔動脈の近位側

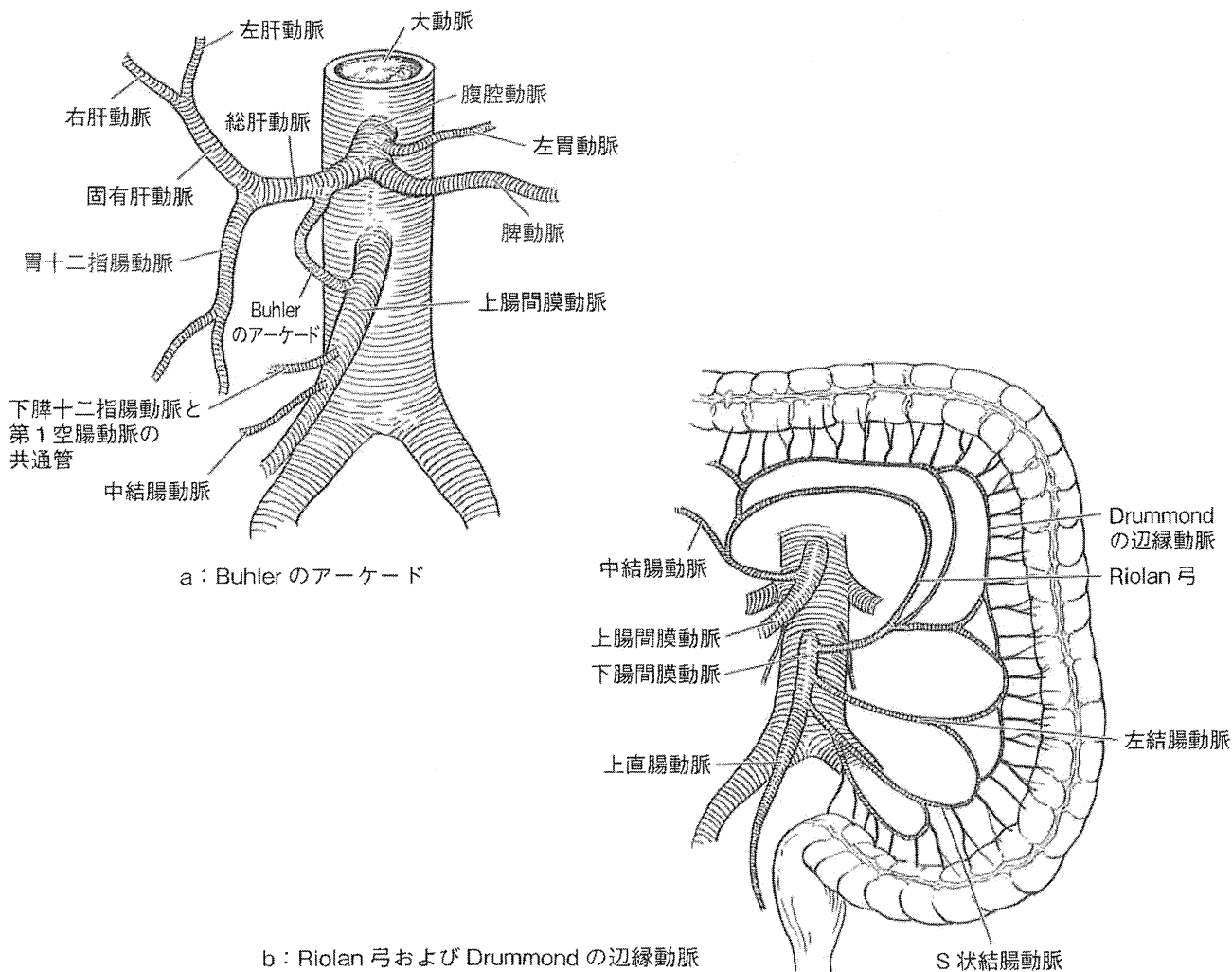


図 1

腸間膜に関連する主要血管支配領域 および関連副血行路

腸管への動脈血流分布は主として4種に分類される。それぞれ領域には副血行路の形成が知られている(表4)。しかし、これらの副血行路による血流は、SMA 根部が閉塞された場合の対応に十分なものは

ならず、組織血流確保のための血流としては依存できず外科治療が必須となる。しかし、腹部救急疾患に対応する消化器外科医としてはこれらの副血行路形成の存在・可能性を知っておくことが重要である。「Buhler のアーケード」、「Drummond の辺縁動脈」、「Riolan 弓」などを図1に紹介するとともに、虚血に陥りやすい大腸領域については図2に示した。

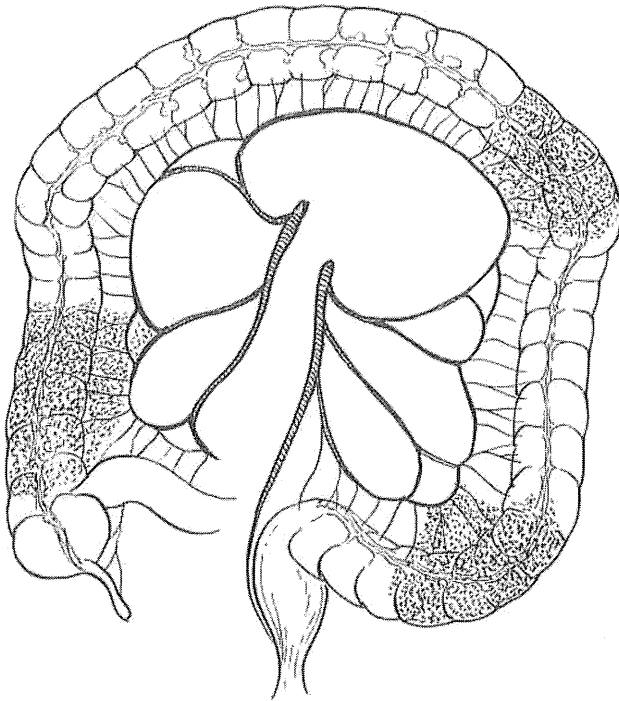


図2 虚血に陥りやすい領域

治療法

治療法については、他稿に詳細に触れられているので、概略の紹介にとどめる(表5)。

1. 動脈病変

1) 塞栓物除去法

動脈損傷に注意を払い、バルーンカテーテルを用いて塞栓物を除去するもので、一般に10単位/mlのヘパリン生理食塩液をフラッシュしつつ操作する。動脈壁の腹側を切開し、遠位側におけるフラッシュにより塞栓物質を除去し、切開部をモノフィラメント糸で tension-free にて縫合閉鎖する。時にはパッチを用いて閉鎖することもある。塞栓物質を大動脈内や当該動脈末梢部へ移動させないよう注意が必須となる。そのためには動脈クランプ操作を駆使した安全性を担保した一貫性のある操作が望まれる。温阻血障害発生の防止、動脈の拘縮防止(ハパバリン投与が代表的)などが基本必須条件となる操作である。

2) 動脈バイパス術

バイパス手術の多くは、大動脈-腸間膜動脈間に人工血管を用いてのバイパス形成術が適応となる。時には autograft による場合もある。もちろん壊死腸管は切除するが、血行再建により血流が担保された後の判

表5 重篤な虚血性腸疾患の主な治療方針

診断	治療方針の概要
上腸間膜動脈塞栓	<ul style="list-style-type: none"> ➔ 1. 塞栓除去術 2. 腸管壁内血流の確認、必要に応じて腸管切除 3. ダメージコントロール 腹壁閉鎖 4. 再手術 5. 抗凝固療法
腸間膜動脈内血栓形成	<ul style="list-style-type: none"> ➔ 1. 必要に応じて大動脈腸間膜動脈バイパス手術 2. 腸管壁内血流の確認、必要に応じて腸管切除 3. ダメージコントロール 腹壁閉鎖 4. 再手術 5. 抗凝固療法

断とすることが重要で、必要最小限の切除範囲にとどめることが基本となる。一般に24~48時間後に second look 手術を行い、最終診断を行う。術後の抗凝固薬使用は必須であるが、そのタイミングについては熟考されたい。当該術式における操作上の詳細については、本特集他項に譲る。術中操作のポイントは、血管クランプ操作と適切な抗凝固薬使用そして洗浄を含めたフラッシング操作である。上記のいずれの治療法においても、術後の腸管状態の経時的変化の観察と判断成否が主治医にとって大きなリスクとなる。

2. 静脈病変

腸間膜静脈に由来する病変の治療については、動脈病変に対するそれよりはるかに困難となる。血栓除去術の術後成績は不良で、リスクも小さくない。唯一、抗凝固療法に依存することになるが、腸切除、damage controlなどに伴うリスクもある。生存例の多くは、発症の背景にある過凝固病態が成因の診断例、腸管大量切除例、短腸症候群例などと報告されている。

文 献

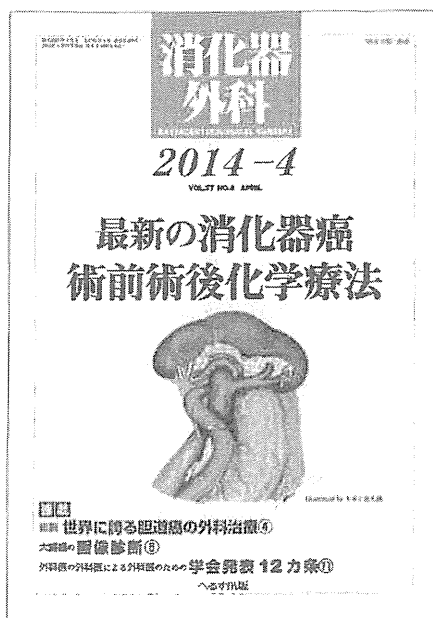
- 1) Edwards, M. S., Cherr, G. S., Craven, T. E., Olsen, A. W., Plonk, G. W., Geary, R. L., Ligush, J. L. and Hansen, K. J.: Acute occlusive mesenteric ischemia: Surgical management and outcomes. *Ann. Vasc. Surg.* 17: 72~

79, 2003.

- 2) Schoots, J. G., Koffeman, G. I., Legemate, D. A., Levy, M. and van Gulik, T. M. : Systemic review of survival after acute mesenteric ischemia according to disease aetiology. Br. J. Surg, 91 : 17~27, 2004.
- 3) Elder K., Lashner, B. A. and Solaiman, F. : Clinical approach to colonic ischemia. Cleve. Clin. J. Med., 75 : 401~409. 2009.
- 4) Cappell, M. S. : Safety and efficacy of colonoscopy

after myocardial infarction : An analysis of 100 study patients and 100 control patients at two tertiary cardiac referral hospitals. Gastrointest. Endosc., 60 : 901~909, 2004.

- 5) Cappell, M. S., Mahajan, D. and Kurupath, V. : Characterization of ischemic colitis associated with myocardial infarction : An analysis of 23 patients. Am. J. Med., 527, e1~e9, 2006.



定価 (本体2,800円+税)

- 1. 腫瘍内科医からみた消化器癌術前術後化学療法
..... 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学 津田 享志
- 2. 食道癌；術前術後化学療法
..... 慶應義塾大学医学部外科 川久保博文
- 3. 胃 癌；日本における進行胃癌に対する術前術後
補助化学療法
..... がん研有明病院消化器センター消化器外科 大橋 学
- 4. 大腸癌
..... 国立がん研究センター中央病院大腸外科 金光 幸秀
- 5. 肝細胞癌
..... 北海道大学大学院医学研究科
消化器外科学分野 I 若山 顕治
- 6. 大腸癌肝転移；肝切除における術前・術後化学療法
..... 横浜市立大学大学院医学研究科
消化器腫瘍外科学 野尻 和典
- 7. 胆道癌；術前術後補助化学療法
..... 東海大学医学部消化器外科 中郡 聡夫
- 8. 膵 癌；術後補助化学療法の最近の動向
..... 愛知県がんセンター中央病院消化器外科 清水 泰博
- 9. GIST；周術期補助療法
..... 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科 黒川 幸典
- 10. 膵 NET
..... 京都大学大学院医学研究科
肝胆膵・移植外科 増井 俊彦

特集によせて

平田 公一・里見 露乃

Keichi Hirata (教授)

Fukino Satomi

札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座

島 宏彰・九富 五郎・水口 徹

Hiroaki Shima

Goro Kutomi (講師)

Toru Mizuguchi (准教授)

高等な生物の免疫機構は、自然免疫 (innate immunity) と獲得免疫 (acquired immunity) で成立している。脊椎動物においては、これら免疫能を相互に連携作用することにより、有効な生体防御機構が構築されている (図1)。

自然免疫はいわゆる抗原提示機能を有する細胞である樹状細胞 (dendritic cell ; DC), マクロファージが代表的な役割をになっている。これらの細胞は生来から備わった (子孫へと受け継がれてきた) 分子を認識する受容体 (pattern-recognition receptors ; PRRs) を有し、受容体が異物を識別し (パターン認識機能) それを除去することを可能としている。たとえば、病原体を認識した細胞内ではシグナル伝達によって転写因子が活性化され、サイトカインや炎症反応分子を産生し、その後の一連の免疫機構へとつながる。

一方、獲得免疫は生物発生的に魚類以上の高等動物が有する各個別の免疫能で、子孫へと受け継がれることのない能力である。リンパ球が多様な抗

原を認識する能力を備えていることを背景として、その個体の抗原との人為的あるいは非人為的な接触によって識別するもので、外来 (?) のペプチド配列を認識するなど高度で緻密な機能を発揮し生体防御にかかわっている。すなわち、分子を認識するにあたってリンパ球はその受容体遺伝子を再編成

させることにより、抗原認識のもと、選択的識別を行うという個別化された生体防御能力である。表1に自然免疫と獲得免疫の違いを概括的に紹介した。

自然免疫とパターン認識機構

リガンドともいべき微生物の有す

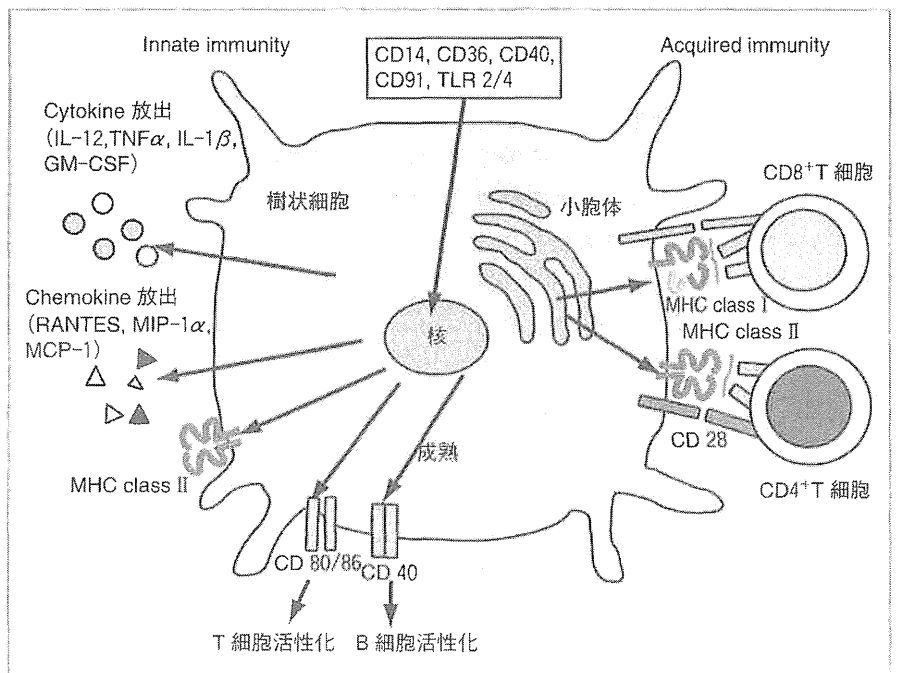


図1 樹状細胞による自然免疫と獲得免疫の連携機構

Surgery Frontier 21(3) : 13-18, 2014

表1 自然免疫と獲得免疫の比較

比較項目	自然免疫 (innate immunity)	獲得免疫 (adaptive immunity)
担当細胞	抗原提示細胞 (樹状細胞, マクロファージなど)	リンパ球 (T細胞, B細胞)
生物種	昆虫以上の高等進生物	脊椎動物
反応	早い(数分ないし数時間)	遅い(数日)
受容体形成 発生時期 遺伝子組み換え レパートリー	生来より 不可 限定	生後の外的侵入後 可(それ自体が獲得機序) 多様
認識対象	外敵が有する共通な分子 (脂質, 核酸, 鉱物など)	病原体, 腫瘍細胞などの構成成分 (蛋白, ペプチドなど)
個体における記憶	なし	あり

るパターン分子と受容体の解析に関する研究展開はめざましい。

以下に、パターン認識機構の概要と新知見の動向を若干なりとも臨床的視点から紹介し、後述される別稿の論文のための基本的知識として参考にされたい。

1 パターン認識機構のリガンドとパターン認識レセプター

子孫へと遺伝されてきた感染・異物に素早く反応を示すパターン認識機構は、自然免疫の根幹をなす。微生物には特有なパターン分子が存在する。抗原提示細胞の PRRs がそのパターン分子を認識し、外来の微生物に対応する機構の初動を担う。外来のパターン分子を pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) と呼ぶ。具体的には、ウイルス由来の RNA パターンや

double strand (ds) RNA を認識する受容体、細菌由来の mucopeptides を認識する受容体、ペプチドグリカンのペプチド部分を認識する受容体、あるいは鉱物(尿酸血症、アスベスト、シロカ、アルミニウムなど)を認識する受容体などが次々に明らかにされている。このほか、新しい反応誘発因子として、たとえば微生物パターン分子を認識する代表的受容体として知られる Toll-like receptors (TLRs) は、哺乳類では TLR の分類として 1~10 が存在するのに対し、マウスではさらに TLR11, 12, 13 を有することが知られている(表2)。また、細胞内で菌体成分を認識する non-TLRs として、Nod ファミリー群、retinoic-acid-inducible gene 1 (RIG-1), melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) の存在が知られている。なお、これらについては

厳密には受容体の種類が動物種間でその存在数(種類)が異なることも知られるに至っている¹⁾。一方、病原体により傷害を受けた自己細胞の PRRs の活性分子が遊離すると、それ自体がリガンドとなりうることも知られ、内因性パターン分子(damaged-associated molecular patterns; DAMPs)として注目されてきた。重症感染症や感染合併時の過剰侵襲などでは、血中に高頻度で発現してくることが知られ、HMGB1, heat-shock protein, LDL コレステロール, β アミロイドなどが代表的な DAMPs として知られている²⁾。

2 近年注目されてきたパターン認識機構の知見

上記に示したりガンド種別のパターン認識機構の詳細が明白となっていることが注目すべき知見とされている。たとえば、ヒト TLR におけるリガンドとそのシグナル伝達の相同性が挙げられる。その伝達経路として MyD88 経路や TICAM-1 経路が明らかにされるに至っている。その詳細な説明は避けるが、概略を以下に述べたい。TLR はダイマーを形成してリガンド認識とシグナル伝達に預かる。TLR2 は TLR1 と TLR6 がヘテロ複合体を、TLR4 は TLR2 と MD2 が結合して安定化した受容体を形成する。図2に MyD88 を“アダプター”とする各種 TLR の関連性を示した。最終像としての TNF, interferon (IFN)- α or β の産生に至るものである。TICAM-1 経路は TLR3, TLR4 が TICAM-1 を“ア

表2 パターン認識機構-受容体とリガンド

受容体	ヒトでの存在	リガンド
TLR1	○	triacyl BLP
TLR2	○	PGN, BLP
TLR3	○	ds RNA
TLR4	○	LPS, Taxol
TLR5	○	flagellin
TLR6	○	diacyl BLP
TLR7	○	ss RNA
TLR8	○	ss RNA
TLR9	○	CpG DNA
TLR10	× (哺乳類)	?
TLR11	× (マウス)	profirin (原虫)
TLR12	× (マウス)	?
TLR13	× (マウス)	?
RIG-1	○	ss RNA, ds RNA
MDA5	○	ds RNA
NOD1	○	G (+) muropeptides
NOD2	○	G (-) muropeptides
NALP3	○	crystals, minerals

BLP : bacterial lipoprotein, PGN : peptidoglycan, G : gram

アダプター”とするシグナル伝達で、IRF-3とIFN-βを誘導することが特徴とされている。また、ウイルスRNAを認識する経路として、IRS-1を“アダプター”としてIRF-3活性化を生じる。すなわち、TICAM-1経路に

共通する。また、RIP-1を介してNF-κβ活性化経路へ連なる。また、IL-1, IL-18受容体はMyD88経路を活性化し、NF-κβ活性化経路へと連なる。このように紹介した上記経路群については、リガンド種別に研究されてきた

歴史はあるが、研究が進むとともに経路間相互に関連性のあることが明らかとなっている。これらのパターン認識機構をどう臨床へ応用することが可能か、興味深い示唆を得ているがいまだに明確な確証を提案した報告はみられない。

自然免疫から獲得免疫へ

自然免疫から獲得免疫への橋渡しに重要な役割を果たす細胞として、type I IFNを産生する plasmacytoid dendritic cell (pDC) が知られる³⁾。このtype I IFNは、CD8Tリンパ球に作用し、キラーT細胞の分化あるいはメモリーT細胞の分化を促すほか、MHC class IあるいはIIの発現上昇など、獲得免疫系への強い影響を有する。このほか、DCの分化の結果、Th1, Th2の分化を促しTh1優位とするなど生体バランスに大きな変化をもたらす(図3)。Th1細胞は、IL-2, IFN-α, TNF-αなどを産生するTh細胞で、細胞障害性T細胞(cytotoxic T cell)やマクロファージを活性化する。その結果、「ウイルス感染細胞」や「細胞内寄生性病原体」の除去や抗腫瘍免疫反応に関与する。Th2細胞は、IL-4, 5, 6, 9, 10, 13などを産生しB細胞を活性化し、主として細胞外で増殖する微生物の排除に有用となる。このほか、Th17細胞は、IL-17, 21, 22などを産生し細菌感染、腫瘍免疫に関与している。以上のTh1, Th2, Th17細胞は免疫応答反応として陽に作用し、エフェクターT細胞と総称している。

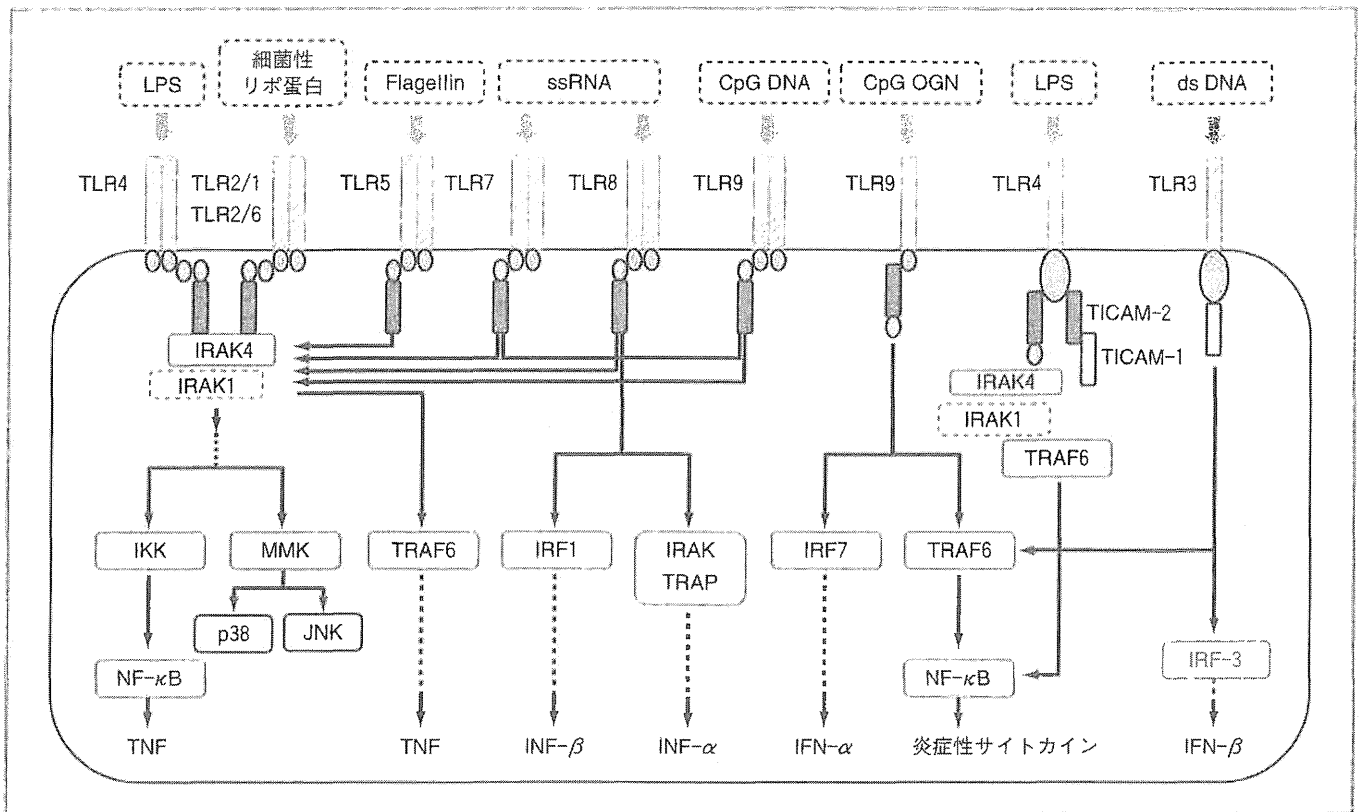


図2 パターン認識機構の主なリガンドと受容体によるシグナル伝達機構

(文献1より改変引用)

一方、負の免疫応答を担うのが抑制性T細胞 (regulatory T cell ; Treg) が知られている⁴⁾。これらの活性化プロセスにおいてはIFNやサイトカインなどの産生、あるいはMHCクラスII分子 (MHC-II) を認識するHLA-DRを介してCD4⁺T細胞に抗原を提示し、T細胞の活性化を誘導する。したがって単球・マクロファージのTLRやHLA-DAの発現については、自然免疫から獲得免疫の橋渡しの役割を担っているといえる。

獲得免疫とその機構

獲得免疫は、腫瘍免疫あるいはウイルスに対するワクチン療法に関する研究により急速な分析が成されている⁵⁾。

1 獲得免疫機構の序論

上記のように自然免疫系の応答は獲得免疫系へと情報が伝搬され、細胞傷害性T細胞、エフェクターT細胞あるいはTregなど各機能別のT細胞に活性化を生じる。T細胞は、キラー (CD8⁺)T細胞をヘルパー (CD4⁺)T細胞の2つのサブセットに大別される。

CD8⁺T細胞はT細胞受容体 (TCR) を介して、MHCクラスI分子 (MHC-I) に結合した抗原ペプチドの複合体を認識し、活性化されて細胞傷害性を発揮する (図4)。この際にMHC-Iに結合する複合ペプチドの由来は、ある種の細胞 (たとえば、癌細胞、感染細胞など) 内の蛋白質がプロテアソームによる分解を受けて生じる。これが細胞表面上のMHC-I上に移送されて、それをCD8⁺T細胞が特異的に認識し攻撃の標的とするものである。

CD4⁺T細胞は、抗原ペプチドとMHCクラスII分子 (MHC-II) の複合

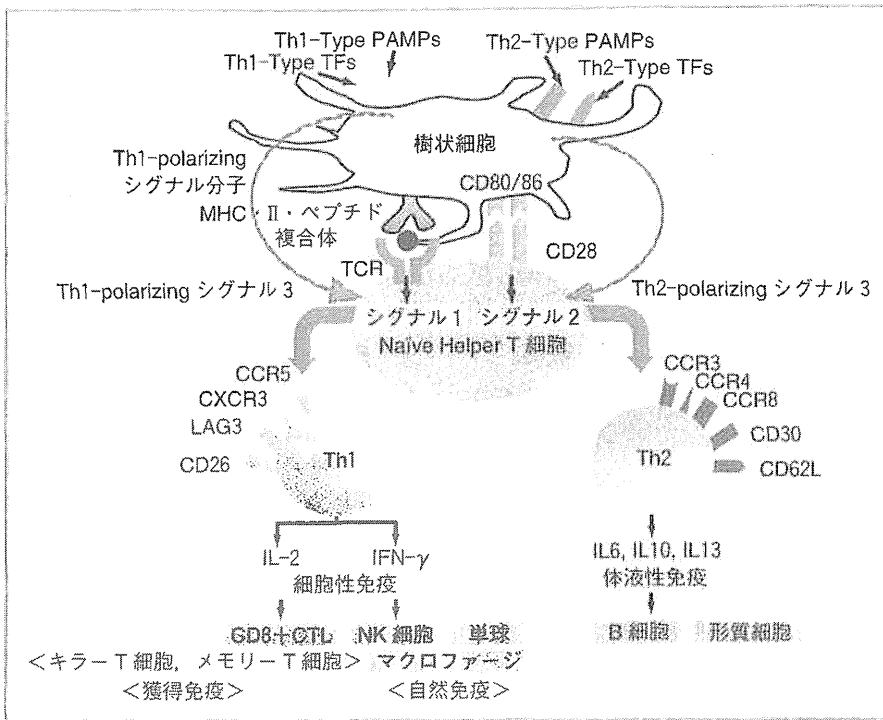


図3 樹状細胞反応とTh1・Th2系細胞反応

体を認識し活性化する。MHC-IIの発現は樹状細胞、マクロファージ、B細胞などの抗原提示細胞に限定される⁶⁾。今日注目されている腫瘍免疫機構において、腫瘍細胞を特異的に認識して細胞障害性作用を示すのはCD8⁺T細胞である。その理由としては、ほとんどの腫瘍細胞がMHC-IIを発現しないことに起因している。なお、重要な機序としてクロスプレゼンテーション機構の存在がある。それは樹状細胞にみられる現象で、腫瘍細胞由来のペプチドを取り込み、MHC-Iを介してCD8⁺T細胞の活性化が生じることが知られている⁷⁾。また、免疫監視機構における初期防御や転換抑制に重要な役割を担う細胞として、natural killer (NK)細胞およびNKT細胞が知られている。前感作なしに癌細胞を傷害しうるリンパ球として知られるNKT細胞がNK細胞の表面マーカーを恒常的に発現していることが、上記のような機能を発揮する機序として明らかになっている。

2 獲得免疫における需要分子

1) MHC-IとTCR

CD8⁺T細胞のTCRとの結合には、MHC-Iとペプチドのみで可能なことから、co-stimulatory moleculeの存在を問われていない。ただし、樹状細胞にあっては、CD80/86とCD8⁺細胞のCD28の結合がMHC-Iでも重要となることが明らかになっている(図4)。

2) MHC-IIとTCR

MHC-IIと抗原分子をCD4⁺細胞が認識するにあたり、DCの「CD40」

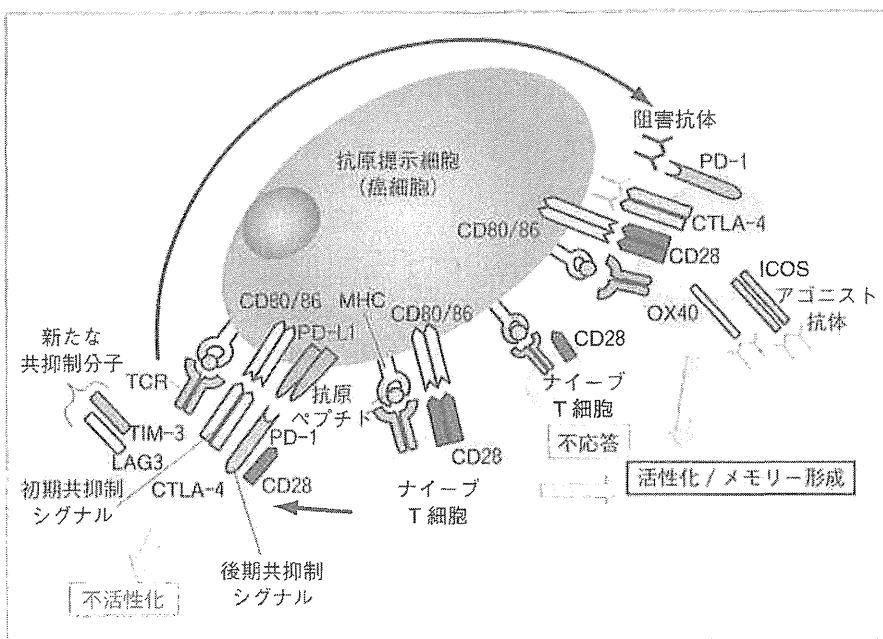


図4 T細胞の活性化に及ぼす調節分子と共抑制分子の作用

が CD4⁺ 細胞の CD40L と、「CD80⁺/86」が CD4⁺ 細胞の CD28 と結合することが必須条件となる (図 4)。これは、副刺激分子として重要な存在で相互の結合なくして補助シグナルが細胞内へ伝搬はありえないことから必須の分子となっている。

3) 抗原提示細胞, 腫瘍細胞あるいは感染細胞とナイーブ T 細胞

ナイーブ T 細胞の活性化には, MHC-II と CD80/86 に対しての TCR と CD28 分子の関与となるのは原則である (図 4)。一方, ナイーブ T 細胞の不活化には, 共抑制分子の存在が知られ, 初期共抑制シグナルとして CD80/86 に対応する CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) が後期共抑制シグナルとして PD-L1 と PD-1, そしてナイーブ T 細胞の結合部位以外の細胞膜に TIM-3, LAG3 の発現が左右することも知られるに至っている。また, 同様の部位に OX40, ICOS 分子が発現し, それらに対する抗体の使用により CD28 の副刺激のもと活性化およびメモリー形成が成立されることも知られている。

4) Treg 関連分子

Treg は「アポトーシスの誘導」, 「IL-2 の消費」抗原提示細胞に対する

「抑制性サイトカインの産生」, 「アデノシン代謝を介しての IL-2, IFN- γ 産生の抑制」, 「APC 成熟化の抑制」などにより免疫反応を抑制する。アポトーシス誘導には Treg の FasL の CD39/73, APC 成熟化の抑制には Treg の LAG3 が MHC-II に, CTLA-4 が CD80/86 へ結合することが知られている (図 4)。

上記に示した以外にも多くの分子の存在, 機能分担細胞の種別化に関する研究が進んでいるが, 序論として以上の紹介にとどめたい。

おわりに

今回の特集においての免疫に関する知見の紹介としては, 自然免疫研究に重点を置いての企画となっている。そのための序論として, 免疫反応全体を生体防御として捉えたうえでの自然免疫の位置付けの詳細を学ぶにあたって, 本稿ではそのための前知識としての内容を記述した。生体は, 「optimal immunity-disease protection」であることが望ましく, 「compromized immunity-disease-At risk」に外科医は悩まされている。日頃のエクササイズが, 自然免疫能に好影響を与えるとの知見が得られたとの報告はあるが, ヒト臨床上のエビデンスとしては, 不

十分な状況にある。T 細胞, B 細胞にあっては, エクササイズ終了後 24 時間を経ると元の木阿弥と化すとも報告されている。今後どのような研究展開によって, ヒトへの応用が有効となるのであろうか。研究展開に期待したいところである。

文献

- 1) 瀬谷 司: 自然免疫機構. *Biotherapy* 23 : 273-280, 2009
- 2) 西田俊朗: 侵襲時の免疫からみた生体反応. *侵襲と免疫* 19 : 23-33, 2010
- 3) Colaco CA, Bailey CR, Walker KB, et al: Heat shock proteins: stimulators of innate and acquired immunity. *Biomed Res Int* 2013 : 461230, 2013
- 4) 辻本広紀, 小野聡, 平木修一, ほか: Sepsis 時の免疫抑制状態. -樹状細胞と制御性 T 細胞に着目して-. *日外感染症会誌* 5 : 361-367, 2008
- 5) 平田公一, 亀嶋秀和, 九富五郎, ほか: 免疫細胞療法の現状. 問題と展望. *Biotherapy* 22 : 271-285, 2008
- 6) 佐々木泉, 改正恒康: 樹状細胞による獲得免疫の制御. *侵襲と免疫* 19 : 11-16, 2010
- 7) Watowich SS, Liu YJ: Mechanisms regulating dendritic cell specification and development. *Immunol Rev* 238 : 76-92, 2010

Revisiting the Guidelines Issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: A Gradual Move Towards Consensus Between Japanese and Western Practice in the Management of Thyroid Carcinoma

Hiroshi Takami · Yasuhiro Ito · Takahiro Okamoto ·
Naoyoshi Onoda · Hitoshi Noguchi ·
Akira Yoshida

Published online: 27 March 2014
© Société Internationale de Chirurgie 2014

Abstract

Background In 2010, the Japanese Society of Thyroid Surgeons (JSTS) and Japanese Association of Endocrine Surgeons (JAES) established new guidelines entitled “Treatment of Thyroid Tumors.” Since then, several new studies, including those that address the treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC) have been published, and the DTC treatment policy not only of Japanese physicians but those in Western countries has continued to evolve.

Methods We selected six clinical questions regarding the treatment of DTC and revisited them based on newly published data from Western countries and Japan.

Results More data have accumulated about treatment of low-risk papillary microcarcinoma. It has become clear that conservative treatment (observation) of low-risk papillary microcarcinoma in elderly patients is an acceptable alternative to immediate surgery. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy for low-risk papillary thyroid carcinoma (PTC) has become an important issue, and some publications after 2010 indicated that hemithyroidectomy is adequate for these low-risk patients. Unfortunately, no published manuscripts on prophylactic central node dissection offered good evidence regarding its indications or included a large number of patients. Also, it was not evident that prophylactic lateral node dissection improves cause-specific survival, although it might reduce lymph node recurrence especially in PTC patients with large tumors, distant metastases, or clinical central node metastases. Although completion total thyroidectomy was not recommended for minimally invasive follicular thyroid carcinoma in our guidelines, it may be better to perform it in elderly patients and those with a large tumor or extensive vascular invasion. Radioactive iodine (RAI) ablation after total thyroidectomy is still performed almost routinely in many Western institutions, although recent studies showed that ablation is not beneficial in low-risk patients. In Japan, because of legal restrictions, most patients did not undergo RAI ablation, and their prognoses are excellent.

Conclusions Recently, policy for treating DTCs has changed not only in Western countries but also in Japan, resulting in a gradual move toward consensus between Western practice and ours. We will continue to present the best treatments for patients with thyroid carcinoma each time we revise our guidelines.

H. Takami
Department of Surgery, Ito Hospital, Tokyo, Japan

Y. Ito (✉)
Department of Surgery, Kuma Hospital, 8-2-35
Shimoyamate-dori, Chuo-ku, Kobe 650-0011, Japan
e-mail: ito01@kuma-h.or.jp

T. Okamoto
Department of Endocrine Surgery and Hygiene and Public Health, Tokyo Women’s Medical University, Tokyo, Japan

N. Onoda
Department of Surgical Oncology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

H. Noguchi
Department of Internal Medicine, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation, Oita, Japan

A. Yoshida
Department of Breast and Endocrine Surgery, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Kanagawa, Japan

Introduction

In 2010, the Japanese Society of Thyroid Surgeons (JSTS) and Japanese Association of Endocrine Surgeons (JAES) newly established “Treatment of Thyroid Tumor” guidelines. In addition, an English version and an extract of the guidelines for treating differentiated thyroid carcinoma (DTC) were published [1, 2]. The treatment strategies used in Japan for DTC have differed markedly from those in Western countries. Most Western institutions still perform total thyroidectomy followed by radioactive iodine (RAI) ablation regardless of the degree of progression. In Japan, we do not routinely perform total thyroidectomy, and routine RAI ablation is not possible because of legal restrictions. Despite these differences, the prognosis for Japanese patients with DTC is excellent.

It is true that some Japanese surgeons are not familiar with the concept of evidence-based standard therapy for thyroid surgery. Therefore, the goals of the new DTC guidelines are to unify standard treatments for thyroid tumor (especially thyroid carcinoma), educate Japanese surgeons about these standard treatments, and more importantly distribute information about our successful treatment outcomes to the world. We also introduced an observation guide for low-risk papillary microcarcinoma (PMC), which is papillary thyroid carcinoma (PTC) measuring ≤ 1 cm). In Japan, PMCs are treated by a method that is not yet performed in other countries.

Nearly 4 years have passed since our new guidelines were published, and the attitudes of both Western and Japanese surgeons and endocrinologists have changed by degrees since then. In Japan, RAI ablation using 30 mCi is permitted in outpatient clinics, and recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH) is currently an option for use with RAI ablation. In contrast, as we discuss later, some Western endocrine surgeons and endocrinologists have expressed doubts about their standard therapy for DTC (i.e., routine total thyroidectomy with RAI ablation).

In this review, we revisit the 2010 JSTS/JAES guidelines, take up matters of special importance, and consider whether and how the wording of the guidelines should be changed in light of recent findings. We also introduce new knowledge from Western countries and Japan published after the guidelines' debut, to consider whether and how the treatment guidelines should change on a worldwide scale. We describe some of these changes in the form of clinical questions (CQ).

Can simple observation be used for low-risk PMC? (CQ20)

“Low-risk” indicates the lack of distant metastases (M1 in the TNM classification), clinical node metastases (N1), and

Table 1 Outcomes of low-risk PMC patients under observation in two studies: Sugitani et al. [3] and Ito et al. [6, 19, 45]

Study	No. of patients	Patients' outcomes
Sugitani [3]	230 (300 lesions)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Altogether, 22 (7 %) lesions had increased in size after 1–17 years of observation 2. Three patients (1 %) developed apparent lymph node metastasis 3. None of the patients showed distant recurrence or died of carcinoma
Ito [6]	1,235	<ol style="list-style-type: none"> 1. Altogether, 58 (4.6 %) lesions had increased in size after 1.5–19 years of observation 2. Overall, 19 (1.5 %) patients showed a new appearance of node metastasis 3. Carcinoma was less progressive in the old (≥ 60 years) patients 4. The 10-year rates of size enlargement and new node appearance rates were 8.0 and 3.8 %, respectively 5. None of the patients showed distant recurrence or died of PTC

PMC papillary microcarcinoma, PTC papillary thyroid carcinoma

symptomatic manifestations (T4a) (e.g., recurrent laryngeal nerve paralysis) based on preoperative findings. To date, two institutions in Japan have actively performed observation for low-risk PMC, with favorable outcomes [3, 4]. The procedure was adopted and included in the 2010 guidelines based on their achievements. Since then, two additional manuscripts have been published from these institutions: Sugitani et al. [5] demonstrated the lack of a relation between thyroid-stimulating hormone (TSH) and PMC progression. Ito et al. [6] investigated the natural course of 1,235 cases of PMC. They found that PMCs were most likely to progress in young patients (<40 years), and the PMCs in those aged ≥ 60 years were mostly stable. The multivariate analysis in that study revealed that young age is an independent predictor of PMC progression [6].

These findings indicated that low-risk PMCs in old patients are the best candidates for observation. Interestingly, this observation-only concept is in sharp contrast with the fact that old age is one of the most significant prognostic factors for carcinoma-caused death [7]. The most important point here is that, as of this moment at both of the above-mentioned institutions, none of the patients has shown distant metastases or died of PTC during observation or after surgery that was conducted when a progression sign such as size enlargement and/or novel appearance of node metastasis was detected. Therefore, observation without immediate surgery can be a good alternative in low-risk PMC cases. The recent results of the

two institutions regarding low-risk PMC observation are summarized in Table 1.

In some Western countries, ultrasonography is costly, and repeated visits to thyroid specialist clinics are difficult for some patients because of the distance (there are relatively few of these clinics). Another problem is that the ethics committees of individual hospitals may not allow physicians to implement observation alone in light of the perceived risk. These various circumstances might prevent this strategy from spreading to other countries and even to many institutions in Japan.

At least in Japan, however, we have accumulated data over a two-decade span for a large number of patients. Fortunately, ultrasonography has been economical at these facilities. Based on their successful outcomes, we can recommend observation by ultrasonography without immediate surgery to patients as a dominant alternative to low-risk PMC therapy. We have found that this strategy is beneficial for many patients and hope that it will be adopted worldwide in the near future.

As thyroid carcinoma was found in 3.5 % of otherwise healthy women by ultrasonography [8], surgery for all low-risk PMC patients is definitely overtreatment. Also, a policy of surgery for all such patients would soon exceed the capacity of thyroid surgeons when mass screenings by thyroid ultrasonography become more common. It is time for all endocrinologists and endocrine surgeons around the world to seriously reconsider whether all incidentally detected (by ultrasonography) PMCs should be treated surgically based on the data presented here.

What are the indications for total thyroidectomy from the aspect of improving the prognosis of PTC patients? (CQ17)

In the 2010 JSTS/JAES guidelines, total thyroidectomy was strongly or moderately recommended for PTC patients with tumors >4 cm, clinical node metastasis (N1), distant metastasis (M1), or extrathyroid extension (Ex) to the trachea or esophagus. These indications are much narrower than those in Western guidelines such as those issued by the American Thyroid Association (ATA) [9], British Thyroid Association (BTA) [10], National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in the United States [11], and the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American Association of Endocrine Surgeons (AAES) [12]. A revised version of the German Association of Endocrine Surgeons (GAES) practice guideline was recently published [13], in which routine total thyroidectomy is described as warranted for PTCs >10 mm.

Ito et al. [14] demonstrated that in a series of 2,638 patients with solitary T1N0M0 PTCs the 10-year disease-

Table 2 Prognosis for patients with N0M0Ex(–) and T ≤ 4 cm lesions: Ito et al. [7, 15] and Matsuzu et al. [16]

Study	No. of patients	Median follow-up period (years)	Outcomes
Ito [15]	2,591 (T ≤ 2 cm): 1,561 (60 %) underwent limited thyroidectomy and 1,123 (2.1–4.0 cm): 622 (48 %) underwent limited thyroidectomy	10.5	The 10-year LN-RFS and DRFS rates of T ≤ 2 cm were 98.1 and 99.6 %, respectively. Those of tumors 2.1–4.0 cm were 95.2 and 98.4 %, respectively. To date, only 4 patients (0.1 %) died of PTC.
Matsuzu [16]	381 (<45 years): all underwent lobectomy	17.6	The 25-year LN-RFS, DRFS, and CSS rates were 92.5, 99.6, and 100 %, respectively

Ex extrathyroid extension, LN-RFS lymph node recurrence-free survival, DRFS distant recurrence-free survival, CSS cause-specific survival

free survival (DFS) rate was very high, at 97 %, and only 0.4 and 0.2 % of patients showed a distant recurrence and died of PTC, respectively. They also showed that the prognosis of T1b cases (tumor size 1.1–2.0 cm) did not differ from that of T1a cases (size ≤ 1 cm) [14]. In addition, in a series of N0M0Ex(–) patients, the 10-year distant recurrence-free survival rates were 0.4 % for tumors ≤2 cm, 1.6 % for those 2.1–4.0 cm, and 3.4 % for those >4.0 cm [15]. These numbers indicate that such “otherwise low-risk patients” do not frequently show distant recurrence requiring RAI therapy. Therefore, although the distant recurrence rates increased with tumor size, total thyroidectomy might not be mandatory for these patients.

More recently, Matsuzu et al. [16] investigated the prognosis of 1,088 PTC patients who underwent lobectomy and were followed up for a median of 17.6 years. They demonstrated that none of the patients without the four risk factors (age ≥ 45 years, tumor size > 4 cm, presence of clinical node metastasis [N1], and extrathyroid extension) died of PTC, whereas the 22 patients who died of PTC were positive for one or more of these four factors. Those authors thus concluded that lobectomy is a valid alternative to total thyroidectomy for treating PTC patients who are <45 years with tumors measuring ≤4 cm and a lack of both clinical node metastasis and extrathyroid extension. Table 2 summarizes the prognosis of the N0M0Ex(–) patients in these two recent studies.